

·临床核医学·

PET 在前列腺癌中的应用

李亚军 白人驹 高硕

【摘要】 前列腺癌是老年男性最常见的恶性肿瘤之一, PET 在其早期诊断和准确分期方面具有重要价值。 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)PET 对前列腺癌的检出并不敏感, 也不能可靠进行淋巴结分期, 但 ^{18}F -FDG 摄取与疾病进展程度相关。 ^{11}C -胆碱 PET 诊断前列腺癌的准确率高, 在淋巴结及骨转移的检出方面也明显优于 ^{18}F -FDG PET, 但其半衰期短而限制了临床应用。 ^{18}F -胆碱的肿瘤摄取与 ^{11}C -胆碱相似, 但在泌尿系统排泄较高。其他示踪剂如 ^{11}C -乙酸、 ^{11}C -甲硫氨酸、 ^{18}F 标记的雄激素等在前列腺癌的诊断、分期及疗效评价方面也具有一定价值。

【关键词】 前列腺肿瘤; 体层摄影术, 发射型计算机; ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖; 胆碱

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)05-0283-04

The applying of PET imaging in prostate cancer

LI Ya-jun, BAI Ren-jun, GAO Shuo

(PET-CT Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 Prostate cancer is one of the most common malignancies in old men, positron emission tomography is very valuable in early diagnosing and accurately staging of prostate cancer. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG)PET is not sensitive in detection and reliable on staging of prostate cancer, but the uptake of ^{18}F -FDG correlates with the stage of prostate cancer. ^{11}C -choline PET is accurate in diagnosis of prostate cancer, and it is superior to ^{18}F -FDG PET in detection of metastases in lymph nodes and bone. But its short half-life limits the clinic applying in prostate cancer. The uptake of ^{18}F -choline in prostate cancer is similar to ^{11}C -choline, but its excretion in urinary system is much higher than ^{11}C -choline. The other tracers such as ^{11}C -acetate, ^{11}C -methionine and 16β - ^{18}F -fluoro-5 α -dihydrotestosterone are also valuable in diagnosing, staging and evaluating the effect of treatment of prostate cancer.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Tomography, emission-computed ^{18}F -fluorodeoxyglucose; Choline

前列腺癌在发达国家是男性最常见的恶性肿瘤之一, 致死率仅次于肺癌, 而且发病率逐年提高。近年来, 许多研究显示 PET 在前列腺癌的诊断、分期及疗效评估等方面具有重要价值。

1 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) PET

恶性肿瘤细胞代谢旺盛, 较正常细胞消耗更多的葡萄糖作为能量来源, 因而 ^{18}F -FDG 摄取也较正常细胞多, 从而使肿瘤显像。但是, ^{18}F -FDG 通过葡萄糖转运蛋白-1 (glucose transporter-1, GLUT-1) 进入细胞, 而前列腺癌细胞膜上 GLUT-1 表达低, 细胞摄取 ^{18}F -FDG 低, 而且 ^{18}F -FDG 主要经泌尿系统排泄而在膀胱中明显浓聚, 导致 ^{18}F -FDG PET 观察局限于前列腺的癌灶和盆腔淋巴结转移困难。

Oyama 等^[1]在行膀胱插管、应用生理盐水持续冲洗引流的状态下对 44 例组织学证实、未经治疗的前列腺癌患者和 5 例良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 患者行 ^{18}F -FDG PET 研究, 结果显示 28 例前列腺癌患者可见 ^{18}F -FDG 浓聚, 灵敏度为 64%, 而 5 例 BPH 患者均未见 ^{18}F -FDG 浓聚; 然而 3 例病理证实的盆腔淋巴结转移患者 ^{18}F -FDG PET 在相应区域未见异常浓聚灶, 12 例 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -羟亚甲基二膦酸 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hydroxymethylene diphosphonic acid, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP) 骨扫描显示多发骨转移的患者 ^{18}F -FDG PET 也仅显示其中 9 例在相应部位可见中到高度的异常浓聚灶; 定量分析显示前列腺癌患者对 ^{18}F -FDG 的浓聚程度要明显高于 BPH 患者, 而且前列腺癌组织学分级越高、分期越晚的病灶 ^{18}F -FDG 浓聚程度越高, 但是 ^{18}F -FDG 摄取与血浆前列腺特异性抗原之间的相关性相对较低。虽然 ^{18}F -FDG PET 对前列腺癌的检出并不敏感, 也不能可靠用于淋巴

作者单位: 300052, 天津医科大学总医院 PET-CT 中心

通讯作者: 李亚军 (E-mail: liyj002@163.com)

结转移的检测, 但 ^{18}F -FDG 的摄取与前列腺癌进展程度相关。Jadvar 等^[2]的研究结果认为, 虽然 ^{18}F -FDG PET 对前列腺癌骨转移并不敏感, 但仍可用于淋巴结和软组织转移的检出。

总之, ^{18}F -FDG PET 对前列腺癌的诊断并不令人满意, 其不利因素主要在于: ①在技术上, 在膀胱内高放射性活度的基础上显示前列腺癌和盆腔淋巴结转移困难, 虽然膀胱插管引流和迭代重建可以减轻其影响, 但是不能完全消除; ②前列腺癌本身摄取 ^{18}F -FDG 低, 鉴别早期或高分化前列腺癌和 BPH 困难。

Jadvar 等^[3]对种植了激素依赖性和激素非依赖性前列腺癌的大鼠进行超微 PET 研究, 发现激素依赖性前列腺癌的 ^{18}F -FDG 浓聚程度要低于激素非依赖性前列腺癌。因此, ^{18}F -FDG PET 可用于评价前列腺癌去雄激素治疗的反应和早期发现转移性前列腺癌激素治疗后复发。

2 核素标记胆碱 PET

2.1 ^{11}C -胆碱 PET

关于 ^{11}C -胆碱 PET 对前列腺癌的诊断准确性, 许多研究结果并不一致。1998 年, Hara 等^[4]第一次应用 ^{11}C -胆碱对前列腺癌进行 PET 研究并与 ^{18}F -FDG PET 结果进行对比, 发现前列腺是正常男性盆腔内惟一明显摄取 ^{11}C -胆碱的器官, 其标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 为 1.86~3.28, 其他器官 SUV 小于 1, 而且尿液中的放射性活度可忽略不计。前列腺癌 ^{11}C -胆碱 PET 优于 ^{18}F -FDG PET 之处不仅在于膀胱内的放射性活度低, 而且在于前列腺癌本身明显摄取 ^{11}C -胆碱, 这是因为: 正常前列腺细胞和前列腺癌细胞均需要消耗大量的胆碱来合成细胞膜的主要成分即磷脂酰胆碱, 以满足细胞快速复制的需求。

Sutinen 等^[5]的 ^{11}C -胆碱 PET 研究显示, 虽然膀胱和直肠可有不同程度的示踪剂浓聚, 但浓聚程度均较低, 并不干扰前列腺的显示, 前列腺可凭借其位置和形态而确定; 前列腺癌和 BPH 均明显摄取示踪剂, SUV 平均值分别为 5.6 ± 3.2 和 3.5 ± 1.0 。Yoshida 等^[6]报道 BPH 的平均 SUV 为 2.99, 原发前列腺癌的平均 SUV 为 4.2。Breeuwsma 等^[7]对 18 例前列腺癌患者的 ^{11}C -胆碱 PET 结果与前列腺全切标本进行对比研究, 并对 SUV 与前列腺癌标本 Ki-67

抗体 MIB-1 染色计数进行相关性分析, 发现二者之间无相关性, 因而认为前列腺癌摄取胆碱与细胞增殖无关, 但 SUV 与肿瘤分期有相关性。

在检测淋巴结和骨转移方面, ^{11}C -胆碱 PET 可以显示所有骨显像发现的骨转移灶和 MRI、CT 发现的淋巴结转移灶, 均表现为 ^{11}C -胆碱明显浓聚灶, 提示 ^{11}C -胆碱对前列腺癌转移灶检出的灵敏度高; 但当淋巴结直径小于 1 cm 时可造成假阴性诊断, 而小肠局灶性示踪剂摄取则有可能导致假阳性诊断^[8]。Yoshida 等^[6]报道, ^{11}C -胆碱 PET 可以发现小的骨转移灶, 即使是骨显像结果阴性或是血浆前列腺特异性抗原水平较低。de Jong 等^[9]对 67 例前列腺癌患者进行了 ^{11}C -胆碱 PET; 手术病理证实的 15 例淋巴结转移患者中有 12 例 PET 诊断准确, 平均 SUV 为 3.9, 诊断前列腺癌淋巴结转移的灵敏度、特异度和准确率分别为 80%、96% 和 93%; 诊断错误的 3 例中 1 例为淋巴结微小转移, 1 例因盆腔内小肠生理性摄取干扰了图像分析, 另 1 例 2 cm 的淋巴结则未见示踪剂摄取; 52 例无淋巴结转移的患者 ^{11}C -胆碱 PET 准确诊断了其中 50 例, 2 例误诊者中 1 例为淋巴结炎性改变, 另 1 例为复发性腹股沟疝粘连的小肠有局灶性生理摄取。

^{11}C -胆碱显像的不利之处为半衰期短, 仅 20 min, 使其应用范围仅限于有回旋加速器的 PET 中心。因此, 许多学者致力于发展 ^{18}F 标记的胆碱类似剂。

2.2 ^{18}F -胆碱 PET

DeGrado 等^[10]研究发现, 胆碱转运和磷酸化特异性抑制剂可以降低激素非依赖性前列腺癌细胞 (androgen independent prostate cancer cells, PC-3) 摄取 ^{18}F -胆碱的 90%, 而 ^{18}F -FDG 摄取则不受影响, 证明了 PC-3 摄取 ^{18}F -胆碱进入胆碱代谢通路的特异性。

Kwee 等^[11]发现, ^{18}F -胆碱主要浓聚在肝、脾、肾 (实质) 和胰腺, 小肠各部可有不同程度的摄取。17 例前列腺癌患者的 ^{18}F -胆碱 PET 结果与前列腺六分法活检病理对照研究显示, 活检阳性区域的 SUV 最高值要明显高于活检阴性区域, 为 5.5:3.3。Schmid 等^[12]对 9 例新诊断的前列腺癌患者行 ^{18}F -胆碱 PET-CT 检查后发现, 以净体质量指数和体质量指数计算前列腺癌的 SUV 最高值分别为 3.5 ± 0.9 和 4.3 ± 1.1 ; 前列腺 PET 结果与前列腺全切标本对照

研究显示,仅有1例PET表现与组织学证实的肿瘤位置和范围完全吻合,其余8例 ^{18}F -胆碱不仅在肿瘤区域浓聚,而且在肿瘤邻近区域和组织学证实为前列腺良性增生的区域也有浓聚,其中2例组织学表现为多发、小而孤立的癌灶(最大径仅为2 mm)而PET表现为 ^{18}F -胆碱弥漫不均匀浓聚,因此 ^{18}F -胆碱PET不能有效鉴别前列腺癌与BPH;此外,9例临床生化检查为可疑前列腺癌复发的患者, ^{18}F -胆碱PET-CT检查均提示为前列腺癌局部复发、淋巴结转移或骨转移,2例PET提示腹膜后淋巴结转移的患者,CT于相应区域可见增大的淋巴结。

^{18}F -胆碱优于 ^{11}C -胆碱的最大优势在于半衰期长,像 ^{18}F -FDG一样可进行远距离运送。虽然 ^{18}F -胆碱生物学行为与 ^{11}C -胆碱相似,但是在泌尿系统中的分泌较 ^{11}C -胆碱明显为高,在前列腺癌的检查中受到一定限制。

3 其他PET显像剂

3.1 ^{11}C -乙酸(^{11}C -acetate)PET

Oyama等^[13]对22例前列腺癌患者行 ^{11}C -乙酸PET,其中18例同时行 ^{18}F -FDG PET,肉眼观察所有患者 ^{11}C -乙酸PET均为阳性,病灶SUV为3.27~9.87;而 ^{18}F -FDG PET仅有15例为阳性,病灶SUV为1.97~6.34。此外,在骨和淋巴结转移的检出方面 ^{11}C -乙酸PET也优于 ^{18}F -FDG PET。Fricke等^[14]对24例原发、可疑复发或转移的前列腺癌患者行 ^{11}C -乙酸PET,其中14例同时行 ^{18}F -FDG PET,24例中有14例正在接受激素治疗。结果显示, ^{11}C -乙酸PET 20例阳性,检出病灶74个; ^{18}F -FDG PET 9例阳性,检出病灶53个,前者的平均SUV高于后者。研究还发现,两种显像剂的SUV与血浆前列腺特异性抗原之间呈正相关。 ^{11}C -乙酸PET的阳性率较低,可能是应用激素治疗所致。为阐明前列腺对乙酸的生理代谢,Kato等^[15]对21名志愿者、9例BPH患者和6例前列腺癌患者行 ^{11}C -乙酸动态PET研究,发现绝大部分志愿者的前列腺可以清晰显示,其SUV明显高于直肠或骨髓。但对前列腺 ^{11}C -乙酸PET结果要谨慎分析,因为正常前列腺、BPH和前列腺癌的SUV之间明显重叠。在检测前列腺癌复发方面,Kotzerke等^[16]研究结果显示, ^{11}C -乙酸PET准确诊断了31例中的28例,

另3例为假阴性,肿瘤体积在0.1~1.5 cm³之间,但是他们的研究没有对照组,即前列腺癌复发与瘢痕组织或BPH之间的对比。

3.2 ^{11}C -甲硫氨酸(^{11}C -methionine, ^{11}C -MET)PET

Nunez等^[18]对12例进展期的前列腺癌患者行 ^{18}F -FDG PET和 ^{11}C -MET PET,并将检查结果与传统影像学检查结果进行对照:传统影像学共检出病灶348个, ^{18}F -FDG PET发现167个,灵敏度为48%; ^{11}C -MET PET发现251个,灵敏度为72.1%。结果显示, ^{11}C -MET PET比 ^{18}F -FDG PET发现更多的病灶,且其SUV平均值要高于后者,但26%的病灶两种PET显像剂均无摄取,这反映了前列腺癌不均一的生物学特性,提示前列腺癌可发生时间依赖性代谢改变,表现为开始时 ^{11}C -MET摄取增高,随着病情进展 ^{18}F -FDG摄取增高。Toth等^[19]对 ^{11}C -MET PET指导前列腺穿刺活检的价值进行了研究,研究对象为20例前列腺特异性抗原增高、曾行穿刺活检但结果为阴性的疑似前列腺癌患者,在 ^{11}C -MET PET与MRI融合图像的指引下再次行穿刺活检,结果显示,15例PET结果为阳性的患者中7例再次活检证实为前列腺癌,2例为BPH,6例为BPH伴慢性前列腺炎;5例PET结果为阴性的患者组织学检查提示为BPH伴慢性前列腺炎。因此,对 ^{11}C -MET PET显示为阳性的病灶再次行穿刺活检可保证成功率。

3.3 雄激素PET

为研究前列腺癌的生物学行为并发展针对雄激素受体的治疗方法,需评价雄激素受体的表达和功能状态。Larson等^[19]对7例实验室和临床检查诊断为进展期前列腺癌的患者行16 β - ^{18}F -5 α -二氢睾酮(16 β - ^{18}F -fluoro-5 α -dihydrotestosterone, ^{18}F -FDHT)PET研究:在心脏、大血管等血池和肝脏可见示踪剂浓聚,胆道、肠道和泌尿系统可见代谢产物的分泌或排泄;常规影像学检查发现的59个病灶中, ^{18}F -FDHT PET发现46个;3例在接受降低 ^{18}F -FDHT与雄激素受体结合能力的激素治疗后再次行 ^{18}F -FDHT PET,发现病灶 ^{18}F -FDHT摄取程度减低,支持 ^{18}F -FDHT与DHT竞争肿瘤上的雄激素结合位点, ^{18}F -FDHT的摄取反映了治疗后雄激素受体水平的改变。Dehdashti等^[20]对19例晚期前列腺癌患者行 ^{18}F -FDHT PET,其中12例发现异常 ^{18}F -FDHT浓聚灶,灵敏度为63%;接受过或正在接受激素

治疗的14例中有10例PET结果为阳性,未接受激素治疗的5例中有2例阳性;19例中2例 ^{18}F -FDHT PET和其他影像学检查均为全身弥漫性骨或淋巴结转移,其余17例传统影像学检查发现的43个病灶中 ^{18}F -FDHT PET仅显示10例中的24个病灶,但有5例 ^{18}F -FDHT PET发现了其他检查未发现的17个病灶;在应用雄激素受体拮抗剂1d后,对显像阳性的12例再次行 ^{18}F -FDHT PET,发现病灶平均SUV由 7.0 ± 4.7 降为 3.0 ± 1.5 。 ^{18}F -FDHT PET检查的意义在于评价前列腺癌细胞膜上有无雄激素受体及其功能状态,以期指导、预测激素治疗的反应。

4 展望

目前,前列腺癌的PET研究中以 ^{11}C 和 ^{18}F 标记的胆碱类药物应用最为广泛,诊断结果也较其他药物更为准确、可靠。近年用于临床的PET-CT融合图像既提高了PET的定位能力,也减轻了腹内肠道、膀胱示踪剂的浓聚对病变分析的干扰,有望在前列腺癌的诊断、分期和疗效评价等方面有更好的应用前景。

参 考 文 献

- Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. The increased accumulation of [^{18}F] fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 1999, 29(12): 623-629.
- Jadvar H, Pinski JK, Conti PS. FDG PET in suspected recurrent and metastatic prostate cancer. *Oncol Rep*, 2003, 10(5): 1485-1488.
- Jadvar H, Xiankui L, Shahinian A, et al. Glucose metabolism of human prostate cancer mouse xenografts. *Mol Imaging*, 2005, 4(2): 91-97.
- Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med*, 1998, 39(6): 990-995.
- Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, et al. Kinetics of [^{11}C] choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(3): 317-324.
- Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, et al. ^{11}C -choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. *Urol Int*, 2005, 74(3): 214-220.
- Breeuwsma AJ, Pruim J, Jongen MM, et al. In vivo uptake of [^{11}C] choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(6): 668-673.
- Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al. Experience with carbon-11 choline positron tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(9): 1415-1419.
- de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ^{11}C -choline PET. *J Nucl Med*, 2003, 44(3): 331-335.
- DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res*, 2001, 61(1): 110-117.
- Kwee SA, Coel MN, Lim J, et al. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. *J Urol*, 2005, 173(1): 252-255.
- Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*, 2005, 235(2): 623-628.
- Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al. ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*, 2002, 43(2): 181-186.
- Fricke E, Machtens S, Hofmann M, et al. Positron emission tomography with ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(4): 607-611.
- Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. Accumulation of [^{11}C] acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(11): 1492-1495.
- Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(10): 1380-1384.
- Nunez R, Macapinlac HA, Yeung HW, et al. Combined ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 46-55.
- Toth G, Lengyel Z, Balkay L, et al. Detection of prostate cancer with ^{11}C -methionine positron emission tomography. *J Urol*, 2005, 173(1): 66-69.
- Larson SM, Morris M, Cunther I, et al. Tumor localization of 16 β - ^{18}F -fluoro-5 α -dihydrotestosterone versus ^{18}F -FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 366-373.
- Dehdashti F, Picus J, Michalski JM, et al. Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(3): 344-350.

(收稿日期: 2005-11-28)